UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 40

FACULTÉ DE MÉDECINE 9

Contribution à l'Étude Clinique

DE L'ADALINE

Médicament Hypnotique et Sédatif

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 28 Février 1913

PAR

Henri GRANEL

Né à Avignon (Vaucluse) le 12 janvier 1874



Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse	RAUZIER, Professeur, *Président.*	
	GRANEL, Professeur.	*Assesseurs.*
	LAGRIFFOUL, Agrégé.	
	EUZIÈRE, Agrégé.	



AVIGNON

Imprimerie Commerciale et Industrielle, E. MILLO

74, rue Carreterie — Téléphone, 0-47

1913

Contribution à l'Étude Clinique

DE L'ADALINE

Médicament Hypnotique et Sédatif

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 40
9.

FACULTÉ DE MÉDECINE

Contribution à l'Étude Clinique

DE L'ADALINE

Médicament Hypnotique et Sédatif

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 28 Février 1913



PAR

Henri GRANEL

Né à Avignon (Vaucluse) le 12 janvier 1874

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse	RAUZIER, Professeur, *Président.*	
	GRANEL, Professeur.	*Assesseurs.*
	LAGRIFFOUL, Agrégé.	
	EUZIÈRE, Agrégé.	



AVIGNON
Imprimerie Commerciale et Industrielle, E. MILLO
74, rue Carreterie — Téléphone, 0-47

1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM.	MAIRET (✻)	DOYEN.
	SARDA	ASSESSEUR.
	IZARD	SECRETAIRE.

Professeurs

Pathologie et thérapeutique générales	MM. GRASSET (O. ✻).
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✻).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✻).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✻)
Clinique ophtalmologique	TRUC (O. ✻).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H)
Clinique médicale	RAUZIER.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen Honoraire : M. VIALLETON.

Prof. Honor. : MM. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT, HAMELIN (✻)

Secrétaire Honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.	MM VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr lib ch dec
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj
Accouchements	PUECH, professeur-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires.	JEANBRAU agr.lib.ch.d c.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes. adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. LEENHARDT	MM. DELMAS (Paul)
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN	RICHE.	EUZIÈRE.
GRYNFELTT (Ed.)	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	LISBONNE (c.d.t.)

Examinateurs de la thèse :

MM. RAUZIER, *Professeur*.	MM. LAGRIFFOUL, *Agrégé*
GRANEL, *Professeur*.	EUZIÈRE, *Agrégé*.

Contribution à l'Étude Clinique
DE L'ADALINE
Médicament Hypnotique et Sédatif

INTRODUCTION

Au cours de notre internat à l'Asile de Montdevergues (Vaucluse), nous avons eu l'occasion de voir employer fréquemment des sédatifs et hypnotiques, chez des malades plus ou moins agités ou atteints d'insomnie. Malgré l'efficacité non douteuse de certains de ces médicaments (Bromure de potassium, chloral, sulfonal, véronal, etc.) nous avons pensé qu'il serait intéressant d'essayer un nouvel hypnotique, employé depuis quelques années, surtout en Allemagne, et dont on aurait obtenu des résultats très satisfaisants.

Il s'agit d'un produit analogue par certains points de sa composition et de son action au véronal, mais c'est un produit bromé, un brome d'éthyl acétylurée, plus simplement urobromol, introduit dans la thérapeutique allemande sous le nom d'«Adaline».

Grâce à l'obligeance de M. le Dr Broquère, Médecin en chef de l'Asile de Montdevergues et de notre ami le Dr Charpenel, médecin-adjoint, nous avons pu expérimenter ce médicament

chez des malades atteints de différentes formes d'aliénation mentale et présentant des périodes d'excitation et d'insomnie. Ce sont les résultats de nos observations que nous avons consignés dans notre travail.

Voici le plan que nous avons adopté dans notre exposition. Dans une première partie, nous avons fait l'historique de la question, résumé les conclusions des divers auteurs qui ont expérimenté l'Adaline : puis, nous nous sommes occupé de l'étude chimique et pharmaceutique et enfin des expériences faites sur des animaux.

Dans la seconde partie, nous avons relaté nos observations que nous avons fait suivre de quelques commentaires. Nous avons enfin développé nos conclusions. Un dernier chapitre a été consacré à la bibliographie.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'Adaline est un médicament hypnotique et sédatif, employé environ depuis deux ans en Allemagne et avec un certain succès dans des cliniques et des hôpitaux. Il a été introduit tout récemment en France et son emploi encore peu connu pourrait peut-être rendre d'utiles services.

Tous les cliniciens qui ont expérimenté le produit chez l'homme, en parlent avec éloges et aucun ne signale d'accident. Voici ce qu'en dit L. Bériel, à la Société Nationale de Médecine de Lyon :

« Dans une étude de l'Adaline dans le *Neurologisches Centralblatt*, Kalischer insiste sur l'absence constante des phénomènes secondaires par l'Adaline. Cette affirmation, qui est faite à peu près pour tous les hypnotiques au moment de leur apparition et dont on revient généralement un jour ou l'autre, était, dans le cas particulier, basée sur une expérience relativement longue.

« P. Fleischmann, qui a étudié consciencieusement l'Adaline, n'a jamais observé d'action fâcheuse sur le cœur, la respiration, l'état du rein. Il n'a jamais noté ni d'effets secondaires, ni de phénomènes d'accumulation, ni d'affaiblissement d'action.

« J. Fink en donne une bonne étude sur 110 sujets atteints des maladies les plus diverses. Il n'a jamais eu d'accidents, particulièremnt du côté du cœur, des reins, du tégument. En dehors des maladies mentales, il met l'Adaline au rang des très bons hypnotiques.

« P. Schœfer aboutit à des conclusions analogues. Il a essayé en outre le médicament comme analgésique et rapporte une observation intéressante de tabes avec douleurs fulgurantes : toutefois, c'est là une utilisation exceptionnelle.

« Les doses à employer pour obtenir le sommeil doivent être d'emblée maxima ; du moins l'expérience engage à donner habituellemnt comme dose d'essai, pour la première fois, 0.75 cent. à 1 gramme chez l'homme, cette quantité étant prise avant l'heure du coucher, dans un liquide chaud.

« Chez les normaux, le sujet accuse très rapidemnt après l'absorption une légère lourdeur de tête, puis de 20 à 40 minutes après une sensation de lassitude générale. Le sommeil ne diffère en rien du sommeil normal : il n'y a aucun trouble au réveil.

« Chez les malades, il est plus malaisé d'obtenir une analyse précise de l'effet du médicament : mais nous devons dire de suite que nous n'avons jamais observé d'effet subjectif secondaire (céphalée, vertiges, etc.) comme d'ailleurs aucun indice fâcheux sur le cœur, la respiration, les reins, le tégument cutané. Ce sont surtout ces considérations qui nous ont encouragé dans l'emploi de l'Adaline. »

Richard, à Breslau, a employé l'Adaline le plus souvent sous forme de poudre aux doses de 0 gr. 30, 0 gr. 50 et 1 gr., presque exclusivement dans des cas d'insomnie nerveuse d'intensité moyenne ou grave chez des personnes qui, à part cela, jouissaient d'un moral ou d'un état physique excellent. Le médicament était administré dix minutes avant le coucher. « Dans tous les cas, dit-il, j'ai obtenu les mêmes

résultats excellents ». Il n'a entendu aucune plainte sur la saveur de ce remède. Il n'a pas vu se produire d'effets secondaires fâcheux ,immédiats ou postérieurs, tels que fatigue, maux de tête au lendemain, ou albuminurie, etc.

Hennes, dans une travail fait à la Clinique nerveuse et psychiatrique de Bonn, a essayé l'Adaline dans les troubles neurasthéniques, dans l'agitation légère d'origine hystérique .Il administrait aux malades 4 à 6 doses de 0 gr. 25 du médicament, plusieurs jours de suite, et cela provoquait une diminution notable des malaises. Dans le cas de neurasthénie, l'Adaline réussissait tout autant que les bromures : mais les malades acceptaient plus volontiérs l'Adaline que les sels de brome .

Chez les malades atteints d'excitation nerveuse, il n'a pas remarqué d'accoutumance notable. Le sommeil ainsi obtenu est profond et réparateur. Chez les déments précoces, dans l'excitation maniaque, il a aussi obtenu de bons résultats.

Richard, au cours de ses.expériences, n'a jamais remarqué de phénomènes désagréables, ni d'action nuisible sur les organes digestifs. L'action de l'Adaline est rapide, suffisamment certaine et régulière, sans effets secondaires nocifs. On peut l'administrer sans inconvénient notable au cours des affections cardiaques et autres maladies complexes.

Kalischer, de Berlin, a expérimenté l'Adaline à la maison de santé « Hubertus », consacrée au traitement des maladies nerveuses, à la dose de 0 gr. 25 à 1 gr. 50 comme calmant. Il n'a jamais observé d'effets secondaires immédiats ou ultérieurs sur l'appareil respiratoire, circulatoire ou le tractus gastro-intestinal. Pas de troubles de l'appétit ou de la digestion ni vomissement, ni diarrhée. Les malades s'éveillent le lendemain frais et dispos, la tête absolument libre : ils ne se sont jamais plaint le lendemain de lourdeur, ni de maux de tête, d'obnubilation ou de fatigues, phénomènes si fréqeunts

après l'emploi d'autres hypnotiques. « Les avantages de ce médicament, dit Kalischer,. résident en son innocuité, son insipidité relative, sa combustion et son élimination rapides et l'absece de tout effet secondaire immédiat ou postérieur.»

A. Eulenburg, de Berlin, a observé de nombreux cas d'insomnie traités par l'Adaline et couronnés de succès. Il cite les insomnies qui s'observent comme symptôme principal ou secondaire dans les névroses et psychonévroses chroniques au cours de la neurasthénie, des états de dépression et d'épuisement nerveux, des névroses accompagnées d'angoisse, des névroses consécutives à un accident, ainsi que dans la mélancolie de dépression psychique, etc. De même, dans les insomnies en rapport avec des états morbides de l'appareil circulatoire, comme la maladie de Basedow, l'insuffisance cardiaque, l'artério-sclérose. Aucun phénomène secondaire, ni malaise consécutif pas plus que de signes d'accumulation dans l'économie n'ont été observés.

Hans Hirschfeld, de Berlin, conçlut en ce même sens au sujet des expériences qu'il a fait de l'Adaline sur 43 cas. Tous ces malades l'ont acceptée volontiers et sans répugnance ; jamais ils ne sont plaint d'un goût désagréable ou d'une répugnance quelconque. Dans les états neurasthéniques avec angoisse et agitation, dans les névroses cardiaques, dans tous les cas d'insomnie à forme légère, ces résultats ont été satisfaisants.

Müller a éprouvé l'efficacité de l'Adaline sur un nombre considérable de malades dans son service de médecine. Pour une action sédative, il ne faut pas dépasser une dose totale de 0 gr. 75 par jour ou de 0 gr. 25 par dose simple. Comme hypnotique, il administre 0 gr. 50 à 1 gr. environ une heure après les repas du soir, au moment du maximum de l'activité digestive. Malgré son emploi prolongé, il ne se produit pas de bromisme. Le sommeil se produit, en général, une demi-

heure ou trois quarts d'heure après l'administration ; pour 0 gr. 50 il dure environ 5 heures et pour 1 gr. il se prolonge jusqu'à 8 ou 9 heures. L'Adaline fut surtout administrée avec succès dans l'insomnie d'origine nerveuse, l'insomnie consécutive à certaines maladies infectieuses (scarlatine, érysipèle, diphtérie et autres affections catarrhales du pharynx et des amygdales), dans l'agitation mentale et le tremblement au cours des états d'hyperthyroidation, enfin chez les neurasthéniques et les hystériques dont l'affectivité est très surexcitée. Le Prof. Müller conclut que grâce à sa partie intermédiaire entre le groupe des sédatifs simples et celui des hypnotiques proprement dits, l'importance de cette nouvelle combinaison chimique ressort d'autant plus que l'arsenal thérapeutique moderne ne possède qu'un petit nombre de préparations d'une activité moyenne semblable.

F. Scheidemantel, du service directorial de l'Hôptial de Nuremberg ; Rehm, de Blankenburg (Harz) ; G. Bayershaus, médecin de la maison de santé Grofenberg (Province rhénane) ; Kurt Singer (de Berlin) ; Kempner, spécialiste des maladies nerveuses, Charlottemburg, ont publié d'intéressantes observations sur l'Adaline et sont tous d'accord sur les excellents résultats de ce médicament employé comme sédatif et hpunotique.

Pour terminer, nous citerons les conclusions auxquelles est arrivé Bériel, dans un travail dont il a donné communication à la Société médicale des hôpitaux de Lyon.

« Chez les sujets normaux, lorsqu'il existe une insomnie accidentelle, par suite de surmenage intellectuel, soucis moraux, chagrins, etc., on peut avec une dose de 0.50 cent. à 1 gr. d'Adaline, provoquer le sommeil. On peut même, chez ces mêmes sujets, devancer l'heure habituelle du sommeil. Après l'absorption de ce médicament, ces personnes accusent un léger mal de tête, puis, au bout d'une heure, une

sensation de lassitude générale, comme si elles avaient fait une longue course. Leur sommeil est tout à fait normal. A leur réveil, elles n'éprouvent aucun trouble.

« Chez les malades, il est plus difficile d'obtenir une analyse précise de l'effet du médicament, mais il faut dire de suite que nous n'avons jamais observé d'effet subjectif secondaire, vertiges, céphalée, etc., comme il s'en produit (généralement) avec les autres hypnotiques. Nous n'avons jamais remarqué non plus aucun indice d'effet fâcheux sur les reins, la respiration, le cœur, le tissu cutané.

« Chez les psychasténiques, avec insomnie habituelle, le sommeil a été obtenu régulièrement avec 0.50 centig. à 1 gr. Dans les cas de Basedow avec agitation nocturne, dans certains accès d'anxiété paroxystique avec tachycardie sans lésion organique ; dans la mélancolie anxieuse avec insomnie invétérée, on obtient d'excellents résultats. En somme, dans les insomnies non douloureuses, l'Adaline peut rendre de réels services.

« L'Adaline nous paraît donc être un hypnotique modérément actif, que l'on doit employer à fortes doses d'emblée. Il paraît absolument anodin, même à doses élevées. L'Adaline peut être très utile dans les psycho-névroses, lorsque, pour des raisons tenant à la situation du malade ou à son entourage, l'insomnie ne peut être combattue par des agents non médicamenteux ; dans les neurasthénies, où la suggestion n'est plus efficace, quand les circonstances obligent d'avoir recours aux remèdes ; dans certaines maladies mentales, démence précoce, psychose maniaco-dépressive et même paralysie générale quand l'agitation n'est pas paroxystique. Peut-être aussi l'Adaline pourra-t-elle être utilisée avec succès dans les insomnies non douloureuses liées à des maladies générales, ou dans les insomnies accidentelles.

« De même, dans les cas que la plupart des auteurs alle-

mands groupent sous le nom de « névroses cardiaques », qu'il y ait ou non de lésions organiques concomittantes, lorsqu'à l'insomnie se joignent des phénomènes d'angoisse précordiale avec modifications circulatoires (tachycardie, troubles vaso-moteurs).

« Enfin l'expérience a démontré que la dose habituelle d'Adaline à employer était de 0.50 à 1 gr. d'emblée comme dose d'essai (ce remède étant pris le soir dans une infusion chaude, avant le coucher), mais que cette quantité pouvait être augmentée sans danger et sans aucun accident toxique. »

CHAPITRE II

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

Pour la préparation de l'Adaline, on part de l'acide diéthyl-acétique qui, tout aussi bien que les autres représentants de la même série, notamment les acides diéthyl-malonique, diéthyl-oxalique et diméthyl-éthyl-acétique, n'ont aucun effet hypnogène. Des doses jusqu'à 5 grammes ne produisent aucun effet sur les chiens. On constate la même inefficacité chez les acides amidés de la même série. En continuant leurs recherches, les inventeurs de l'Adaline ont trouvé que la diéthyl-acéthylurée possède un effet hypnotique, d'un effet sûr, pouvant être employé en thérapeutique et ce produit a été lancé sous le nom d'Adaline après avoir fait ses preuves dans un certain nombre de cliniques.

Pour la préparation de l'Adaline, on part de l'acide diéthyl-cyan-acétique dans lequel on remplace le cyan par le brome, de la manière habituelle.

On obtient ainsi l'acide brome diéthyl-acétique, lequel, après un simple échange avec une molécule d'urée, donne une molécule d'Adaline .

L'Adaline, comme on vient de le voir, s'obtient donc par

l'action de l'urée sur les sels halogènes de l'acide brome-diéthyl-acétique.

Elle représente une poudre cristalline, incolore, inodore, presque insipide fondant vers 115-116 degrés. Elle est très peu soluble dans l'eau froide (environ à 0 gr. 05 pour 100), plus facilement soluble dans l'eau chaude, très soluble dans l'alcool, l'acétone, la benzine cristallisable : par contre, assez difficilement soluble dans l'éther de pétrole ; la lessive de soude, qui dissout aisément ce produit, le dédouble cependant en dégageant de l'ammoniaque. L'ébullition prolongée de la solution de cette substance en provoque également la décomposition.

Sous qu'elle forme pharmaceutique peut-on employer l'Adaline ? On peut administrer l'Adaline sous forme de poudre, qu'on peut délayer dans une tasse de tilleul ,ou simplement d'eau froide.

La forme de comprimé est très commode à absorber, le dosage en est régulier. On peut la mettre aussi en cachet, ou encore en potion ou en sirop en l'émulsionnant avec un julep gommeux du Codex ou du sirop d'écorce d'orange amère.

Etant donné son insolubilité dans l'eau, l'Adaline ne peut être employée en injections hypodermiques.

A cause de son insipidité, la forme de poudre ou de comprimé est la plus courante et est acceptée volontiers par tous les malades.

CHAPITRE III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ADALINE

Les expériences sur l'animal ont démontré que la bromediétyl-acétylurée exerçait une action hypnotique très accentuée. Le soluté concentré aqueux (à 0.05 p. 100) exerce une action hypnotique rapide sur le poisson (le vayron). Le poisson se renverse déjà après quinze secondes ; la narcose est complète trois minutes après le début de l'action. Si on laisse le poisson cinq minutes dans la solution, sa respiration s'arrête, tandis que la circulation reste assez active. Transporté dans l'eau pure, le vayron se rétablit très vite.

Chez le chat, 13 centigrammes du produit par kilogramme d'animal produit un sommeil léger de plusieurs heures de durée ; 20 centig. par kilogr. provoquent un sommeil plus profond, mais même des doses plus élevées n'arrivent pas à provoquer la narcose : la sensibilité ne disparaît pas, elle n'est qu'amoindrie. La respiration et l'activité cardiaque restent excellentes.

La dose mortelle n'est pas toujours la même chez les chats La plus petite quantité mortelle qui ait été observée pour cet animal est de 35 centigr. par kilogr. Cependant, beaucoup de chats ont très bien supporté cette dose .

Dix centigrammes par kilogramme d'animal provoquent chez le chien un sommeil léger, qui dure plusieurs heures et qui précède une assez longue période de forte somnolence ; vingt centigr. par kilogr. provoquent un sommeil intense et un abaissement de la sensibilité. Le cœur et la respiration sont peu ou invisiblement influencés. Le pouls est légèrement ralenti ou renforcé. Il semble que la lumière des vaisseaux soit augmentée.

Cette substance est sans action sur la fermentation par la levure ; elle n'exerce donc pas d'action toxique sur le protoplasma.

Chez le lapin, l'élimination par l'urine se fait sous trois formes différentes :

1° Sous forme de combinaison bromée, soluble dans l'éther (substance probablement non modifiée) ;

2° Sous forme d'une substance organique bromée également, mais non soluble dans l'éther, dans les conditions d'alcalinité de la solution ;

3° Sous forme de bromure anorganique.

La tolérance de ce produit doit être considérée comme bonne : un lapin en reçut pendant une semaine 50 cntigr. par jour sans qu'il s'ensuivit aucune modification de son état général ou de son appétit.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS

Observation I

(Hôpital de Montdevergues)

G... Hyacinthe, 50 ans, entré en Janvier 1912. Mélancolie avec troubles cœnesthésiques, préoccupations hypocondriaques et idées de suicide. Une tentative de suicide a été d'ailleurs faite. Le malade s'est tiré une balle de revolver dans la tempe droite (non extraite). A la suite de cet événement, exophtalmie, chemosis, cécité de l'œil droit, maux de tête, insomnie.

Cette insomnie a été traitée avec des résultats variables et inconstants par les hypnotiques ordinaires (bromure, chloral, sulfonal, opium, etc.), Elle a été très heureusement combattue avec l'Adaline.

Le 26 août, on donne à ce malade 0.50 centigr. d'Adaline.
Aucun résultat.

Le 27 août, la dose est doublée, soit 1 gr. d'Adaline. Sommeil très profond, calme, Le malade exprime son contentement d'avoir aussi bien reposé.

Lee 28, 29, 30 août, ainsi que les 1er, 2, 3 septembre, mêmes doses, mêmes résultats.

Aucun phénomène toxique. Sommeil provoqué dans la demi-heure environ après absorption.

Observation II

(Hôpital de Montdevergues)

G... Jules 52 ans, entré en août 1912. Affaiblissement intellectuel avec dépression mélancolique, désorientation. amnésie, idées de suicide et légère anxiété : ne fait pas beaucoup de bruit, mais se lève constamment, défait son lit, ne dort pas.

Le 31 août, on prescrit 1 gramme d'Adaline. Le malade ne dort pas, mais reste calme.

Les 1er, 2 et 3 septembre, même état.

Observation III

(Hôpital de Montdevergues)

Grég... V.-J.-B., entré en 1894, 48 ans. Démence précoce avec périodes alternes d'agitation et de dépression ; quelques vagues idées de persécution et de grandeur. Incohérence ; l'agitation se manifeste par une tendance à parler nuit et jour, à voix plus ou moins haute et à déchirer ses vêtements. En général, c'est une agitation légère.

Cet état s'étant manifesté au mois d'août 1912, et ce malade empêchant ses camarades de dormir, on lui a administré un gramme d'Adaline, pendant 4 ou 5 jours : il a très bien reposé, le sommeil a été normal.

Observation IV

(Personnelle)

Mlle X..., 22 ans, demeurant à A..., présente une légère atteinte de bronchite chronique. A la suite de chagrins intimes, cette personne a des troubles nerveux, se manifestant par de la mélancolie, des ideés tristes et surtout par de l'insomnie. Elle mange peu et sans appétit, ne dort pas. L'état

général devient mauvais, l'amaigrissement est manifeste. Après deux séries d'injections hypodermiques de cacodylate de soude, à 0.05 centigr. par ampoule de 1 cc, nous lui administrons 0.75 centigr. d'Adaline pendant plusieurs jours, les 11, 12, 13 août, puis 0.50 centigr. les 14, 15, 16 ; enfin, suppression alternant avec des périodes d'administration de ce remède. Vers la fin septembre, le sommeil est redevenu normal ; l'appétit revient, les forces reprennent et, après un séjour d'un mois à la montagne, cette malade devient plus gaie, recouvre son poids normal et reprend ses occupations habituelles ; l'insomnie a complètement disparu. Pas d'effets secondaires, pendant le traitement par l'Adaline.

Observation V

(Hôpital de Montdevergues)

M.... P--Joseph, 39 ans, entré à l'Asile en mars 1912.

Paralysie générale, affaiblissement intellectuel considérable ; désorientation, amnésie, incohérence, etc. Pupilles inégales, signe d'Argyll-Robertson ; embarras de la parole ; abolition des réflexes rotuliens, signe de Romberg, gâtisme, diarrhée intermittente.

Le 22 mars, tranquille.

Le 25 mars, deux crises épileptiformes.

En juillet, l'agitation commence à se manifester.

En août, ce malade ne dort pas, se lève fréquemment, va d'un lit à l'autre, crie, pleure, s'agite.

Le 27 septembre, on lui administre 0.50 centigr. d'Adaline : le malade pleure toute la nuit.

Le 28 septembre, 1 gr. d'Adaline, il ne dort pas, mais ne fait pas de bruit, est calme. Même état les 29 et 30 septembre, 1er et 2 octobre.

Pas de diarrhée ni vomissements.

Observation VI

(Hôpital de Montdevergues)

V... J.-Ed., 43 ans, entré en août 1912.

Paralysie générale avec agitation maniaque, loquacité incohérente, désorientation complète ; ne répond pas aux questions auxquelles d'ailleurs il ne prête aucune attention.

Pupilles inégales, réagissant très paresseusement. Troubles de la parole, réflexes rotuliens exagérés, gâtisme. Dans les premiers jours qui suivent son internement, se montre très agité, parle tout le temps, se déshabille continuellement, déchire ses effets, fait du bruit jour et nuit.

Les 29 et 30 août, on lui administre 1 g. d'Adaine, il dort bien.

Les 1er et 2 septembre, 1 gr. dAdaline. Ne dort pas, fait du bruit. Suppression du médicament. Reprise le 21 septembre.

21 septembre. Après avoir dormi de 8 à 10 heures du soir, l'agitation commence. Un gramme d'Adaline est administré ; 15 minutes après, calme jusqu'à 3 h. du matin.

Le 22 septembre, 1 gr. d'Adaline à 7 heures ½ du soir ; calme jusqu'à 11 h. ½ ; agité ensuite jusqu'à 1 heure ; sommeil de 1 heure à 4 heures.

Le 23 septembre, 1 gr. d'Adaline à 8 h. du soir. Calme jusqu'à 10 h. Agité de 10 h. à 2 h. du matin.

Le 24 septembre, 1 gr. d'Adaline : agité toute la nuit.

Les 25, 26, 27 septembre, 1 gr. 50 d'Adaline : sommeil de quelques heures à peine.

Pas de diarrhée, pas de vomissements.

Observation VII

(Hôpital de Montdevergues)

J... Casimir-Hilarion, 38 ans. Entré en novembre 1911.

Mélancolie avec préoccupations hypocondriaques et idées de suicide. Présente par moment des accès d'anxiété très violents, au cours desquels il se lamente, supplie qu'on le tue, essaye de se frapper la tête contre le mur ou de se couper la langue entre les dents. Se répand en outre en lamentations et gémissements continuels. A eu ainsi depuis son internement, plusieurs accès d'une durée plus ou moins longue et

qui ont été assez mal combattus et amendés par des bains prolongés, l'opium, le bromure, l'hyoscine.

Le 28 août 1912, au cours d'un nouvel accès, 1 gr. d'Adaline procure un calme relatif. Dans la journée, anxiété, énervement.

Les 29 et 30, 1 gramme d'Adaline : sommeil jusqu'à 1 heure du matin.

Le 1er septembre, malgré 1 gr. d'Adaline, a été agité pendant la plus grande partie de la nuit (avait été particulièrement surexcité dans la journée, avait failli frapper un infirmier.)

Les 2 et 3 septembre, 1 gr. 50 d'Adaline : sommeil calme jusqu'à minuit et deux heures du matin.

En même temps que l'Adaline, bains chauds d'une durée de 8 heures, pris dans l'après-midi. Pas de phénomènes d'intoxication, ni diarrhée, ni vomissements.

Observation VIII

(Hôpital de Montdevergues)

G... B.-Joseph, 51 ans, entré à l'Asile en janvier 1912.

Paralysie générale avec idées de persécution et idées de grandeurs. Il est « prince de Condé, va être roi, possède des millions, des châteaux, etc. On lui sert des œufs fabriqués avec du plâtre ,on veut l'empoisonner, etc. »

Paralysie du moteur oculaire commun droit. Signe d'Argyll-Robertson, achoppement de la parole. Gros appoint alcoolique. Léger état d'excitation maniaque se manifestant par de la logorrhée et de l'insomnie.

Au mois d'août, l'état général de ce malade devient précaire et on doit l'aliter fréquemment. Le gâtisme apparaît. L'excitation n'en persiste pas moins et G... soliloque nuit et jour.

Le 31 août, 1 gr. d'Adaline est administré. Calme la nuit ; le malade est loquace et irritable dans la journée.

Le 1er septembre. Même état.

Le 2 septembre, nuit calme, le jour un peu abattu, la diarrhée apparaît.

Observation IX

(Personnelle)

X..., ouvrier coiffeur, 26 ans. demeurant à A... Bonne santé habituelle. Pas d'antécédents personnels. A accompli 2 années de service militaire sans un seul jour d'infirmerie. A la suite d'une convocation pour une période de 17 jours, dans la réserve, est pris d'un accès de neurasthénie qui lui ôte tout appétit, le rendant mélancolique, irritable et lui donne de l'insomnie. Après avoir employé sans résultat appréciable divers traitements, le malade, sur mes conseils,

essaya de l'Adaline. Pendant 4 jours consécutifs ,les 12, 13, 14 août, il absorbe 0.75 centigr. d'Adaline, le soir au coucher, dans une infusion chaude de tilleul, puis pendant une huitaine environ, 0.50 centigr. de ce remède.

Les nuits furent calmes, le sommeil reprit normal, l'appétit reparut et les troubles nerveux se dissipèrent peu à peu. Pas d'effets secondaires, pas de céphalée, pas de vomissements, ni de diarrhée.

Observation X

(Hôpital de Montdevergues)

R... Jules-Raymond, 46 ans. Entré en avril 1912.

Psychose maniaco-dépressive ; agitation maniaque avec loquacité, désordre des actes, idées de persécution : grimace, gesticule, se déshabille, déchire ses vêtements, prétend qu'on cherche à l'empoisonner.

Qulques semaines après son internement, fait une phase de dépression avec tentative de suicide, puis retombe de nouveau dans une agitation très violente.

Se trouve dans cet état, quand au mois d'août on lui administre de l'Adaline.

Le 16 août, 1 gr. d'Adaline : dort une partie de la nuit, mais est turbulent toute la journée.

Le 17 août, même dose : crie toute la nuit.

Le 13 août, même dose : parle et fait du bruit une bonne partie de la nuit, très agité dans la journée.

Le 24 août, on lui administre 1 gr. 50 d'Adaline : dort une partie de la nuit.

Les 25 et 26 août, même dose, mais sans résultat : crie, chante, déchire ses effets.

Pas de diarrhée, ni de vomissements.

Observation XI

(Hôpital de Montdevergues)

P... A., 37 ans, entré en juin 1912.

Paralysie générale, avec excitation maniaque, désorientation dans le temps et dans l'espace, idées de satisfaction et de richesse, parle et chante sans cesse. Pupilles inégales et à réactions presque nulles, embarras de la parole, réflexes rotuliens exagérés.

L'agitation persiste pendant les mois de juillet, août et septembre et n'est que momentanément calmée par des bains prolongés de 4 à 5 heures. Les nuits, en particulier, sont généralement mauvaises.

Le 26 octobre, 1 gr. d'Adaline : nuit très calme ainsi que dans la matinée.

Les 27 et 28 octobre, même dose : nuit calme, sommeil.

Le 29 octobre, insomnie, bruit.

Le 30 octobre, 1 gr. 50 ; nuit calme.

Le 1er novembre, même dose : fait du bruit une partie de la nuit. Le malade prenait en même temps des bains d'une durée de 4 heures.

Pas de diarrhée, pas de vomissements.

Observation XII

(Hôpital de Montdevergues)

B... Alfred-Antoine, 44 ans, entré en septembre 1912.

Alcoolisme chronique avec état confusionnel marqué et affaiblissement intellectuel très probable. Désorientation complète, amnésie, inconscience de son état.

Le 18 septembre, congestion pulmonaire avec poussée pleurétique.

Agitation constante depuis son entrée, rit, pleure, chante, parle de la façon la plus incohérente, insomnie.

Le 25 septembre, 1 gr. d'Adaline : a dormi.

Le 26 — suppression d'Adaline : agitation.

Le 27 — 1 gr. d'Adaline : calme, repose bien la nuit.

Le 28 — — — —

Le 29 — — — —

OBSERVATION XIII

(Hôpital de Montdevergues)

H... Fernand-Louis, âgé de 19 ans, entré en mars 1910.

Psychose maniaco-dépressive, fond de débilité mentale. Présente de la dépression mélancolique à son entrée. Depuis, a eu des alternatives de calme et d'agitation avec loquacité : gouailleur et insolent par moment.

Vers le milieu août 1912, ne s'alimente pas, paraît déprimé puis 2 ou 3 jours après, grande agitation, gesticule, menace et parle continuellement. Temp. 38°5, matité de la base du poumon gauche. Début de pleurésie. Celle-ci évolue par la suite normalement avec oscillations de T. entre 38°5 et 39°4, mais aussi avec une recrudescence d'agitation se manifestant surtout par une logorrhée continuelle nuit et jour.

Le 18 août, 1 gr. d'Adaline : sommeil calme.
Le 19 — — —
Le 20 — suppression : bruit continuel.
Le 21 — 1 gr. d'Adaline : sommeil calme.
Le 22 — suppression : agitation.
Le 23 — — —
Le 24 — 1 gr. d'Adaline : sommeil calme.
Le 25 — — —
Le 26 — — —
Le 27 — — —
Le 28 — — —
Suppression le 29 : recommence à parler nuit et jour.
Le 31 août, 0.50 gr. d'Adaline : paraît plus calme, repos relatif la nuit.
Le 1er septembre, 0.50 gr. d'Adaline : même résultat.

Le 2 septembre, supprimé : le calme persiste pendant quelques jours.

Le 14 septembre, l'agitation étant reparue depuis quelques jours, on lui donne encore 1 gr. d'Adaline. Repose la nuit, mais recommence à parler le jour.

Pas de diarrhée, ni de vomissements. Aucune influence défavorable du médicament malgré la température que n'a cessé d'avoir le malade pendant toute cette période.

Vers le 18 septembre l'épanchement s'est résorbé. la température persiste : submatité aux bases, souffle râpeux.

L'agitation reparaît et n'est calmée ni par le bromure de potassium ni par le Sulfonal à doses massives (2 gr. Sulfonal. 3 gr. Bromure de potassium).

OBSERVATION XIV

(Hôpital de Montdevergues)

B... Louis-Antoine. 46 ans. entré en septembre 1909.

A son entrée. a de l'excitation maniaque, est loquace, satisfait, avec un certain degré de confusion mentale.

Pendant son séjour, depuis 1909 jusqu'en 1912, a eu des périodes alternes de calme et d'agitation, se maintenant au cours de ces dernières semaines : taquin et gouailleur parfois.

En septembre 1912, devient agité, se lève la nuit, tracasse ses camarades, soliloque continuellement.

Le 21 — 0 gr. 50 d'Adaline, repose un peu la nuit, agité sur le matin.

Le 22 — 1 gr. Adaline, à 7 h. $\frac{1}{2}$ du soir, a dormi toute la nuit.

Le 23 — 1 gr. Adaline, à 8 heures du soir, a reposé jusqu'à une heure du matin, agité ensuite jusqu'à 5 h. $\frac{1}{2}$.

Le 24 — suppression d'Adaline, agité.

Le 25 — 1 gr. 50 Adaline, agité une partie de la nuit.

Le 26 — — a bien reposé.

Le 27 — — —

Pas de diarrhée ni de vomissements.

Observation XV

(Hôpital de Montdevergues)

A... Paul, entré en août 1907, 46 ans.

Est atteint de débilité mentale avec perversion des instincts, attentats à la pudeur, exhibitionnisme, périodes d'agitation : facilement irritable, difficile à diriger.

Dans les premiers jours d'août 1912, ce malade présente de la température et des troubles gastro-intestinaux, qu'on peut bientôt rapporter à une fièvre typhoïde.

Le malade se plie d'abord docilement au traitement et la maladie évoluait d'une façon normale, quand vers le 22 sep-

tembre, A... a commencé à crier, à parler jour et nuit, à se lever continuellement. La température oscillait entre 38°4 et 38°9.

Le 25 septembre, Adaline 1 gr., n'a pas dormi, mais calme
Le 26 — — —
Le 27 — — —
Le 28 — — —
Le 29 — — a bien dormi.
Le 30 — suppression, le calme se maintient. Le malade n'a pas présenté de phénomènes d'intolérance, bien que ce médicament ait été administré au cours d'une fièvre typhoïde.

En examinant l'ensemble de ces observations, il parait incontestable que l'Adaline donne des résultats appréciables dans les états dépressifs et maniaques, au cours des divers syndromes mentaux.

Suivant l'intensité de l'anxiété ou de l'agitation, l'efficacité du médicament sera plus ou moins complète, mais elle ne semble pas niable dans la plus grande majorité des cas.

Si chez J... (obs. VII) les résultats ont été peu marqués, il est à noter que ce malade avait également été très peu influencé par les hypnotiques et les sédatifs les plus actifs (bains prolongés, morphine, hyoscine).

Au contraire, dans les obs. II et V, on note une sédation très nette, de l'anxiété et si l'on n'obtient pas le sommeil, on obtient le calme, résultat déjà fort appréciable.

Enfin, dans les états anxieux légers (obs. I), 1 gr. d'Adaline a provoqué un sommeil profond et à la suite, une sorte d'euphorie telle que le malade s'est plu à exprimer spontanément sa satisfaction.

Dans les états maniaques, les résultats sont également quelque peu différents suivant l'intensité de l'agitation.

Tandis qu'on note un échec à peu près complet chez les grands agités (obs. X), les résultats sont déjà encourageants chez certains malades pénibles et désordonnés (obs. VI). Ils sont particulièrement remarquables chez les excités maniaques chez qui l'agitation se manifeste simplement par de la logorrhée et de l'insomnie. Les obs. III, VIII, XII, XV et surtout XIII sont particulièrement probantes à cet égard. Chez H... (obs. XIII), l'agitation disparaît et reparaît suivant qu'on donne ou supprime l'Adaline, avec une régularité presque mathématique.

L'efficacité de ce médicament parait d'autant plus remarquable dans ce cas que quelque temps après sa suppression un nouvel accès d'agitation s'étant produit, le Bromure de K et le Sulfonal à doses élevées restèrent sans action.

Cette observation nous suggère une autre remarque intéressante. Malgré le temps relativement prolongé pendant lequel on a donné de l'Adaline à H..., malgré les doses assez élevées, malgré l'état fébrile (38°5 — 39°4) de ce malade atteint de pleurésie tuberculeuse, nous n'avons constaté aucun phénomène d'intoxication, ni aucune influence défavorable sur le cœur.

Cette innocuité de l'Adaline a d'ailleurs été constante chez A... (obs. XV) et B... (obs. XIII) qui avaient l'un la fièvre typhoïde, l'autre une congestion pulmonaire avec

poussée pleurétique, aucun phénomène d'intoxication n'a été non plus observé, ni vomissement, ni influence fâcheuse sur le cœur ou le rein.

Chez les paralytiques généraux (obs. V, VI, XI) dont l'état physique est si précaire et chez qui la diarrhée est presque de règle dans les derniers mois de l'existence, nous n'avons non plus à noter aucun inconvénient à l'administration de ce médicament. Seul G... (obs. VIII) a eu de la diarrhée, mais n'est-on pas en droit de voir là une simple coïncidence, surtout si l'on songe que ce malade y était sujet et que, d'autre part, aucun autre n'a présenté de troubles gastro-intestinaux?

Pourtant l'Adaline a été administrée à doses suffisamment élevées (0 gr. 50 à 1 gr. 50) et maintenue parfois pendant un temps relativement prolongé.

Nous n'avons pas dépassé la dose de 1 gr. 50 qui nous a paru généralement suffisante, mais certains auteurs qui ont expérimenté ce médicament, pensent qu'on peut aller sans danger jusqu'à 2 et même 3 gr.

Il nous a paru préférable d'administrer l'Adaline à doses massives. L'action, dans ces conditions, se montre plus rapide et plus nette. Elle se manifeste généralement une demi-heure à une heure après absorption.

L'absence totale de phénomènes secondaires, observée chez les sujets normaux, est démontrée par les deux observations IV et IX. Le réveil est naturel ; pas de céphalée, pas de lourdeur de tête le lendemain, pas de lassitude comme cela s'observe avec d'autres hypnotiques. Le malade peut vaquer à ses occupations habituelles, sans aucun trouble désagréable ou incommodant.

CONCLUSIONS

I. — L'Adaline est un hypnotique léger donnant fréquemment des résultats très appréciables dans des cas où avaient échoué des médicaments de nature analogue.

Si elle est sans action sur les grands agités, elle influence très favorablement les états maniaques de moyenne intensité et combat avec efficacité l'excitation légère et les insomnies qu'on rencontre au cours de divers syndromes mentaux.

Dans les états anxieux, elle a également une action manifeste et si l'on n'obtient pas toujours le sommeil complet, il est presque de règle de voir succéder à l'absorption du médicament une diminution de l'angoisse, un calme relatif et parfois même complet.

II. — Les doses à employer varient de 0 gr. 50 à 1 gr. 50, suivant le degré d'anxiété ou d'excitation du malade. Certains cliniciens donnent jusqu'à 2 et même 3 grammes.

Il semble préférable, pour obtenir le sommeil, de prescrire l'Adaline à dose massive à prendre avant l'heure du coucher, dans un liquide chaud.

L'action de l'Adaline se manifeste environ une demi-heure à une heure après absorption du médicament.

III. — Aux doses indiquées, l'Adaline parait complètement inoffensive.

Bien qu'elle ait été employée chez des fébricitants (fièvre typhoïde, pleurésie) et chez des malades présentant un état

de misère physiologique avancé (paralytiques généraux), il n'a jamais été observé de phénomènes d'intoxication.

Il n'y a pas non plus à noter d'influences fâcheuses sur l'estomac, le cœur, le rein.

IV. — Grâce à sa rapide élimination (s'effectuant en 5 ou 6 heures et démontrée par des analyses chimiques d'urines, faites sur les indications du professeur Müller), l'Adaline ne laisse subsister aucun effet cumulatif, n'entraîne aucune accoutumance ni lourdeur ou maux de tête, ni sentiment de lassitude et de courbature au réveil, en un mot ne détermine aucun effet secondaire.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 21 février 1913.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 20 février 1913.
Le Doyen,
MAIRET.

BIBLIOGRAPHIE

BAYERHAUS (G.). — Expérimentation clinique sur un nouvel hypnotique, l'Adaline (Deutsche Medizinische Wochenschrift n° 13, 1911).

BERIEL. — Sur un nouvel hypnotique (Société nationale de Médecine de Lyon) Lyon-médical n° 37 1911.

EULENBURG. — L'Adaline (Medizinische Klinik n° 10, 1911).

FINK (J.). — Observations cliniques sur l'Adaline (médicin Klinik n° 47, 1911).

GEORGES FLATAU. — A propos d'un nouveau produit sédatif et hypnotique, l'Adaline Deutsche Medizinische Wochenschrift, n° 52, 1911).

FROEHLICH (E.).— Observations sur un nouveau médicament sédatif et hypnotique, l'Adaline (Berliner Klinische Wochenschrift, n° 1, 1911).

FLEISCHMANN. — Die Wirkung des Hypnotikum, Adaline (médecin, Klinik, n° 47, 1911).

HANS HIRSCHFELD. — L'Adaline, nouveau médicament sédatif et hypnotique (Berliner Klinische Wochenschrift n° 8, 1911)

HENNES. — De l'influence de l'Adaline sur les névroses et les psychoses (Zeitschrift für die gesamte Neurologie und psychiatrie. (Vol. IV. 1911).

JENNICKE EUG. — De l'influence de l'Adaline sur les aliénés (Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift n° 50, 1911).

JUNG. — Les sédatifs dans la pratique dentaire (Deutsche Zahnarztliche Zeitschrift n° 8. 1911).

KALISCHER (S.). — A propos de l'Adaline (Neur Centralblatt n° 1, 1911).

KEMPNER. — Un nouveau sédatif et hypnotique (Neurologisches Centrablatt n° 11, 1911).

KURT SINGER. — Le traitement des troubles nerveux (plus particulièrement ceux du sommeil au moyen de l'Adaline) Die Therapie der Gegenwart n° 4, 1911).

MULLER. — Expérimentation clinique de l'Adaline, nouvelle comnaison bromée d'une action sédative et hypnotique (Münchener medizinische Wochenschrift n° 8, 1911).

MEMELSDORF. — A propos de l'emploi d'un nouveau sédatif, l'Adaline, dans la pratique dentaire (Deutsche Zahnarzliche Wochenschrift n° 10, 1911).

RICHARD. — Expériences faites sur un nouvel hypnotique, l'Adaline, dans la pratique dentaire (Berliner Klinische Wochenschrift n° 7, 1911).

REHM. — L'Adaline, nouveau sédatif (Die Therapie der Gegenwart, n° 4, 1911).

PELZ. — A propos d'un nouveau produit sédatif et hypnotique, l'Adaline (Zeitschrift für die gesante Neurologie end Psychiatrie-Vierter Band, viertes Helft, 1911).

SCHEIDMANTEL (E.). — Expérimentation clinique de l'Adaline (Münch. medic. Wochenschrift n° 8, 1911).

SCHŒFER. — Uber Klinische Erfahrungen mit einen neuen Schlafmittel (Münchener Mediz-Wochenschrift, n° 51, 1911).

SCHELBE. — L'Adaline en oto-rhino-laryngologie (Münchener medizin-Wochenschrift, n° 4, 1911).

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

AVIGNON. — Imprimerie Commerciale Industrielle, E. MILLO